

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/343

A61K 9/127 A61P 9/10

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02117704.X

[43]公开日 2002年10月23日

[11]公开号 CN 1375288A

[22]申请日 2002.5.13 [21]申请号 02117704.X

[71]申请人 周桂荣

地址 050051 河北省石家庄市水源路迎春巷2号
院8号楼4单元202

[72]发明人 周桂荣

权利要求书1页 说明书3页 附图页数0页

[54]发明名称 一种治疗脑血管疾病的药物组合物

[57]摘要

本发明是一种治疗脑血管疾病的药物组合物,为由治疗脑血管疾病有效量的丁苯酞和磷脂乳化构成的丁苯酞脂质体,丁苯酞与磷脂的重量比为1:0.3—20。本发明药物组合物可制成注射液,注射液和各种口服药物剂型。也可直接加入牛奶、食品供脑血管疾病患者食用。本发明丁苯酞脂质体改变了丁苯酞的物理性能。提高了丁苯酞的溶解性,使其既便于口服,又能注射及静脉注射,能完全被人体吸收,充分发挥疗效,而磷脂的加入更增加和增强了疗效。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1、一种治疗脑血管疾病的药物组合物，为由治疗脑血管疾病有效量的丁苯酞和磷脂乳化而构成的丁苯酞脂质体。

2、根据权利要求 1 所述的治疗脑血管疾病的药物组合物，其特征在于所说的丁苯酞脂质体中，丁苯酞与磷脂的重量比为 1:0.3~20.0。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的治疗脑血管疾病的药物组合物，其特征在于丁苯酞和磷脂的重量比为 1:0.3~10.0。

4、根据权利要求 1 或 2 所述的治疗脑血管疾病的药物组合物，其特征在于所说的丁苯酞为左旋丁苯酞。

5、一种药物制剂，其中包含有效量的如权利要求 1 所述的丁苯酞脂质体，赋形剂或 / 和辅料。

6、一种药物制剂，其中包含有效量的如权利要求 1 所述的丁苯酞脂质体和注射用水。

说明书

一种治疗脑血管疾病的药物组合物

技术领域

本发明涉及一种治疗脑血管疾病的药物组合物。

背景技术

丁苯酞是芹菜及其籽中的主要有效成份。丁苯酞的化学名称为 dL-3-正丁基苯酞，即 dL-3-n-Butylphthalidle（简称 NBP）分子量 190.24。丁苯酞的药理学作用已有文献报导，见《药物新剂型与新技术》一书，（人民出版社）1998 年版。丁苯酞（NBP）对脑动脉和脑主动脉具有保护作用，对脑损伤和脑缺血有修补、恢复作用，有抗惊厥作用，脑缺 O₂、缺血时，三磷酸腺苷（ATP）和磷酸肌酸（PCr）急剧耗竭，过多的脑乳酸使神经元功能受损，而丁苯酞（NBP）能明显减少断头缺血后乳酸的升高和 ATP 及 PCr 的降低。应用 NBP 10—20mg/kg，可以改善缺血后出现的行为障碍，缩小梗塞面积，降低含水量。丁苯酞（NBP）能改善完全脑缺血的脑能量代谢，具有明显缩小局部脑缺血脑梗塞面积，改善神经功能缺失作用。能显著改善局部引起的记忆障碍和脑水肿，对缺血区局部脑血流和软脑膜微循环有明显增加作用。具有明显的抗脑卒中作用。但是，由于丁苯酞是一种不溶于水的油性液体物质，其制剂开发局限性较大，不宜直接开发成注射剂等多种剂型，从而限制了丁苯酞在临床上的使用，不能充分发挥其治疗作用。

发明内容

为改变丁苯酞的物理性质，提高丁苯酞的溶解性，使其便于口服及用于人体注射和静脉输注。能完全被人体所吸收，充分发挥对脑血管疾病的疗效。本发明采用注入法、逆向转移法、高压乳匀法等多种方法将其制备成一种治疗脑血管疾病的药物组合物，即由治疗脑血管疾病有效量的丁苯酞和磷脂（天然磷脂或合成磷脂）乳化构成的丁苯酞脂质体，其中，丁苯

酞与磷脂的重量比为 1: 0.3—20, 优选 1: 0.3—10。丁苯酞可优选左旋丁苯酞。本发明药物组合物丁苯酞脂质体可制备成注射液、输注液等非肠道给药剂型, 以及片剂、胶囊冻干品、喷干粉等口服剂型, 还可直接加入面包、牛奶制成具有保健功能的食品, 供患脑血管疾病者食用。由于丁苯酞具有对脑动脉、脑损伤、脑缺血的保护恢复作用, 对脑疾病的治疗效果明显, 而磷脂(天然磷脂, 合成磷脂)具有较高的生物活性成份和营养价值, 能促进胆固醇和蛋白质分子结合而存在于血液中, 减轻血管壁类脂、抑制动脉粥样硬化的产生, 还具有保护和恢复细胞的作用。由于磷脂的分子中有磷酸根和氨基醇亲水和碳氢键疏水基团, 能使水油两个相溶的相形成稳定的胶体。磷脂在水和油两相之间形成一个界面层, 降低油水的界面张力。且磷脂本身为细胞膜的组成部分之一, 与细胞表面有较强的亲合性, 可促使丁苯酞药物与细胞结合而表现出促进吸收, 提高生物利用度和增强药效的作用, 从而改变丁苯酞的物理作用, 提高丁苯酞的溶解性, 使其既便于口服, 又能用于注射及静脉输注, 能完全被人体吸收, 充分发挥疗效。而磷脂类在人体血浆内起着乳化作用, 能影响胆固醇及脂肪的运输和沉淀, 能使动脉粥样硬化斑块消失。所以磷脂的加入更增加、增强了疗效。本发明的丁苯酞脂质体将丁苯酞包封于类脂分子层形成的薄膜内, 构成超微型球状体, 具有增强药理作用及疗效, 减少主辅料用量, 减轻毒性和刺激性, 增加细胞通透性等脂质体所具有的特点。

本发明药物组合物丁苯酞脂质体的制备方法是将磷脂加入水中搅拌溶解, 制成浓度范围在 0.5% 左右的溶液, 按照丁苯酞与磷脂重量比 1: 0.3—20 加入丁苯酞, 用乳化机强烈乳化, 以转速为每分钟 3000—10000 转速度搅拌溶液 10—20 分钟, 成为白色和乳白色溶液, 无油滴存在, 所得液体即为丁苯酞脂质体。将本发明丁苯酞脂质体直接加入牛奶或制作面包等即为脑血管疾病患者功能性保健食品; 将注射用水加入丁苯酞脂质体即为丁苯酞注射液或输注液; 将丁苯酞加入乳糖、甘露糖醇、麦芽糖糊精等赋形剂, 可将丁苯酞脂质体制成冻干品, 临床以葡萄糖或生理盐水溶解使用; 或将丁苯酞脂质体加入麦芽糊精、预胶化淀粉、乳糖等一种或数种辅料,

混溶或混悬后，用喷雾干燥机喷干成丁苯酞微胶囊化粉末，加入稀释剂、粘合剂、制粒装入胶囊或加入润滑剂后压片，包糖衣。

具体实施方式

实施 1，将丁苯酞 250 克，卵磷脂 100 克，加入 230 毫升注射用水以分散乳化机进行匀化，转速每分钟 3000—10000 转，时间 5—10 分钟得液体丁苯酞脂质体，补注射用水至 1000 毫升，用微孔滤膜加压过滤，灌封于 2 毫升安瓿中，通氮气，封口，100℃30 分钟灭菌。

实施 2，取丁苯酞 1000 克，大豆磷脂 300 克，加入乙醇 3000 毫升，水 40000 毫升超声乳化至乳白色，与旋转蒸发器中水浴 40—50℃回收乙醇，升温至 60—70℃，蒸馏出部分水得含丁苯酞脂质体的溶液，直接加入鲜牛奶供脑血管疾病患者饮用。

实施 3，取注射用水 800 毫升，加入 9 克注射氯化钠，用 0.05N 的盐酸和 0.05N 的氢氧化钠调 pH=4—7，加入 0.5 克针用炭，搅拌加热至 100℃，保温 15 分钟，过滤脱炭，过滤后加入合成磷脂（二棕榈酰磷脂酰胆碱）10g，搅拌溶解，再加入油状左旋丁苯酞 1 克后，用乳化机匀化，补水至 1000 毫升，用微孔滤膜加压过滤，灌装于输液瓶内，通氮气，加膜，轧盖，100℃30 分钟灭菌。

实施 4，将丁苯酞 1000g 与大豆磷脂 2 万 g 和水乳化机匀化，加入甘露醇、预胶化淀粉混溶后，喷干得丁苯酞微胶囊化粉末，加入稀释剂，粘合剂制粒，装入胶囊。

Abstract of CN1375288

The present invention relating to a medicine combination used for curing cerebrovascular disease is a liposome of butylbenzene phthalein composed of butylbenzene phthalein and phosphatide emulsification in validity quantity to cure cerebrovascular disease with weight ratio of butylbenzene phthalein to phosphatide as 1 to 0.3-0.2. The medicine combination can be produced as the formulations of injection, transfusion and peroral medicine or put directly into milk or food to be eaten by the patients. The invented liposome of butylbenzene phthalein has modified the physical performance of butylbenzene phthalein so that the dissolvability of butylbenzene phthalein is raised for easy to be used as not only peroral medicine but also injection and transfusion in order to be absorbed fully by human body and the curative effect is enhanced and increased due to the phosphatide having been added in the medicine combination.